

## ความชุกของภาวะพหุสัญญาณของยีน CASR rs1042636 ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

จากรุวรรณ งามขำ, สมฤทัย วัชรารัตน์

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อหาความชุกของจีโนไทป์และแอลลีลของภาวะพหุสัญญาณของยีน CASR rs1042636 ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และเปรียบเทียบความถี่ของแอลลีลของยีนดังกล่าวที่พบในประชากรไทยกับประชากรเชื้อชาติอื่น วิธีการ: การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงสังเกตในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิและเริ่มได้รับยา cinacalcet ในเดือน ม.ค. 2558 - พ.ค. 2562 การตรวจหาภาวะพหุสัญญาณของยีน CASR rs1042636 ใช้วิธี TaqMan genotyping assay การศึกษาเปรียบเทียบความถี่ของแอลลีลของยีนของประชากรไทยในการศึกษาครั้งนี้และประชากรอื่นที่พบรายงาน ผลการวิจัย: ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 126 ราย การศึกษาพบความชุกของจีโนไทป์แบบ AA, AG, และ GG ร้อยละ 23.0, 47.6 และ 29.4 ตามลำดับ และพบความถี่ของแอลลีล A ร้อยละ 46.8 และแอลลีล G ร้อยละ 53.2 ความชุกแอลลีลของยีน CASR rs1042636 ของประชากรไทยในการศึกษานี้ไม่แตกต่างจากความชุกที่พบรายงานในประชากรอื่นในเอเชียได้แก่ ญี่ปุ่น จีน และ เกาหลี ( $P=0.339, 0.901, 0.850$  ตามลำดับ) แต่มีความแตกต่างจากประชากรเชื้อชาติคอเคเซียนและแอฟริกัน-อเมริกัน ความชุกของแอลลีล A ในประชากรไทยต่ำกว่าในชาวคอเคเซียนและแอฟริกัน-อเมริกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $P<0.001$ ) สรุป: ความชุกของภาวะพหุสัญญาณของยีน CASR rs1042636 ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมไม่แตกต่างจากประชากรชาวเอเชียอื่น ๆ แต่แตกต่างจากประชากรชาวมิวนาและมิวนาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**คำสำคัญ:** ภาวะพหุสัญญาณของยีน CASR rs1042636 การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

รับต้นฉบับ: 15 เม.ย. 2563, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 4 พ.ค. 2563, รับลงตีพิมพ์: 14 พ.ค. 2563

ผู้ประสานงานบทความ: สมฤทัย วัชรารัตน์ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 E-mail: somratai.v@pharm.chula.ac.th

## Prevalence of *CASR* rs1042636 Polymorphisms in Thai Hemodialysis Patients

Jaruwan Ngamkam, Somratai Vadcharavivad

Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

### Abstract

**Objective:** To determine the prevalences of the variant genotypes and allele frequencies of *CASR* rs1042636 in Thai hemodialysis patients and to compare the observed allele frequencies with those reported in other ethnic populations. **Methods:** This was an observational study in patients receiving hemodialysis at King Chulalongkorn Memorial Hospital, having secondary hyperparathyroidism (SHPT), and being prescribed cinacalcet for the first time during Jan 2005-May 2019. *CASR* rs1042636 polymorphism was identified by the TaqMan genotyping assay. The study compared the observed allele frequencies among Thai to those in other population previously reported. **Results:** A total of 126 patients participated in this study. The observed prevalences of AA, AG, and GG genotypes were 23.0%, 29.4%, and 47.6%, respectively. The allele A and allele G frequencies were 46.8% and 53.2%, respectively. There were no significant differences between the allele frequencies of *CASR* rs1042636 observed in our studied population and those reported in other Asian populations, including Japanese, Chinese, and Korean ( $P=0.339$ ,  $0.901$ , and  $0.850$ , respectively), but significant differences were observed when compared with those reported among Caucasians and African Americans. Allele A frequencies in Thais were significantly lower than in Caucasians and African Americans ( $P<0.001$ ). **Conclusion:** In Thai hemodialysis patients, prevalence of *CASR* rs1042636 genetic polymorphisms was comparable to those observed in other Asian populations but was significantly different from those reported among Caucasians and African Americans.

**Keywords:** genetic polymorphism, *CASR* rs1042636, hemodialysis, secondary hyperparathyroidism

### บทนำ

calcium sensing receptor (*CASR*) ที่พบในบริเวณผนังเซลล์ของต่อมพาราไทรอยด์และท่อหน่วยไต มีหน้าที่ควบคุมสมดุลของระดับแคลเซียมในร่างกายผ่านกลไกหลายอย่าง เมื่อ *CASR* รับรู้ถึงระดับแคลเซียมในร่างกายที่ต่ำ จะเกิดกระบวนการกระตุ้นต่อมพาราไทรอยด์ให้หลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์เพิ่มขึ้น และท่อหน่วยไตดูดกลับแคลเซียมเข้าสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับแคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น เมื่อถึงระดับสมดุลที่ *CASR* รับรู้ จะเกิดการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ จากต่อมพาราไทรอยด์ และลดการดูดกลับแคลเซียมบริเวณ

ท่อหน่วยไต กระบวนการที่เกิดขึ้นช่วยควบคุมระดับแคลเซียมในร่างกายให้อยู่ในสภาวะปกติ (1, 2)

การทำงานของ *CASR* ถูกควบคุมโดย calcium sensing receptor gene (*CASR*) เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์เพียงหนึ่งตัว (single-nucleotide polymorphism; SNP) นำไปสู่การเกิดภาวะพหุสัณฐานของยีน (genetic polymorphism) อาจส่งผลให้ความไวในการรับรู้ระดับแคลเซียมในร่างกายของ *CASR* นี้เพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ (3-5) นำไปสู่การเกิดโรคบางชนิดที่สัมพันธ์กับการมีระดับแคลเซียมที่สูงหรือต่ำผิดปกติ เช่น familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperpa

rathyroidism และ autosomal dominant hypoparathyroidism (6, 7) นอกจากนี้มีรายงานว่า การเกิดภาวะพหุ  
 สัญญาณของยีน CASR rs1042636 ที่ตำแหน่ง 990 มี  
 ความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของภาวะพาราไทรอยด์  
 สูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism; SHPT)  
 ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรค  
 ไตเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม  
 มักมีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง (hyperphosphatemia)  
 และ/หรือภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) ซึ่ง  
 สามารถกระตุ้น CASR ที่บริเวณผนังเซลล์ของต่อมพารา  
 ไทรอยด์ ให้มีการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในปริมาณสูง  
 อย่างต่อเนื่อง (8, 9) จนนำไปสู่ภาวะไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ  
 เช่น ความผิดปกติของกระดูกที่เรียกว่า renal  
 osteodystrophy และยังสามารถส่งผลกระทบต่อระบบอื่น ๆ ของ  
 ร่างกายโดยเฉพาะการสะสมของแคลเซียมในระบบหัวใจ  
 และหลอดเลือดซึ่งนำไปสู่ความพิการและเสียชีวิตของผู้ป่วย  
 ได้ในที่สุด (10, 11) การศึกษาที่สุ่มวัดระดับฮอร์โมนพารา  
 ไทรอยด์ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพบว่า ผู้ป่วย  
 ที่มี CASR rs1042636 จีโนไทป์ชนิด Arg990Arg (AA) มี  
 ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์  
 Gly990Gly (GG) (12) สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วย  
 ภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดปฐมภูมิ (primary hyperparathy-  
 roidism) ที่พบว่า ผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ AA มีระดับฮอร์โมน  
 พาราไทรอยด์สูงกว่าจีโนไทป์ GG อย่างมีนัยสำคัญ (13)

เนื่องจาก CASR เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์  
 ของยา cinacalcet ซึ่งใช้ควบคุมภาวะ SHPT ในผู้ป่วยฟอก  
 เลือดด้วยเครื่องไตเทียม การเกิดพหุสัญญาณของยีน  
 ดังกล่าวจึงอาจส่งผลกระทบต่อการตอบสนองต่อยา  
 cinacalcet ที่แตกต่างกันได้ด้วย อย่างไรก็ตามข้อมูล  
 เกี่ยวกับภาวะพหุสัญญาณของยีน CASR rs1042636 ใน  
 ประชากรต่าง ๆ ยังมีอยู่จำกัดมากและไม่ปรากฏว่ามีข้อมูล  
 ของประชากรชาวไทยในปัจจุบัน การศึกษานี้จึงถูก  
 ดำเนินการขึ้นเพื่อหาความชุกของจีโนไทป์ของยีน CASR  
 rs1042636 และความถี่ของแอลลีลต่าง ๆ ในกลุ่มผู้ป่วยชาว  
 ไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่เกิดภาวะ  
 SHPT โดยมุ่งหวังว่าจะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วย  
 ต่อไปได้ในอนาคต

## วิธีการวิจัย

การวิจัยเชิงสังเกตนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการ  
 การจริยธรรมการวิจัยในคนของคณะแพทย- ศาสตร์  
 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (เลขที่โครงการรหัส 672/61) วันที่  
 26 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561

### ตัวอย่าง

การศึกษาเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยทุกรายที่  
 ผ่านเกณฑ์คัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย คือ เป็นผู้ป่วย  
 โรคไตเรื้อรังเชื้อชาติไทยและมีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่  
 ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและตรวจติดตามการ  
 รักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยได้รับการพิจารณา  
 ให้เริ่มยา cinacalcet เพื่อควบคุมภาวะ SHPT ตามแนวทาง  
 การรักษาของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางตั้งแต่เดือน  
 มกราคม 2558 ถึงเดือนพฤษภาคม 2562 การศึกษาตัด  
 ผู้ป่วยที่มีลักษณะต่อไปนี้จากการศึกษา ผู้ที่ปฏิเสธการ  
 เข้าร่วมหรือผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการรักษาไม่สามารถ  
 ตามข้อมูลได้ หรือเสียชีวิตก่อนเริ่มการเก็บข้อมูลในเดือน  
 มกราคม 2562 ดังแสดงในรูปที่ 1 ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับเชิญ  
 และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาลงนามในหนังสือยินยอมเข้า  
 ร่วมการศึกษาหลังจากได้รับการบอกกล่าวรายละเอียด  
 เกี่ยวกับงานวิจัยและเต็มใจเข้าร่วมในการศึกษา

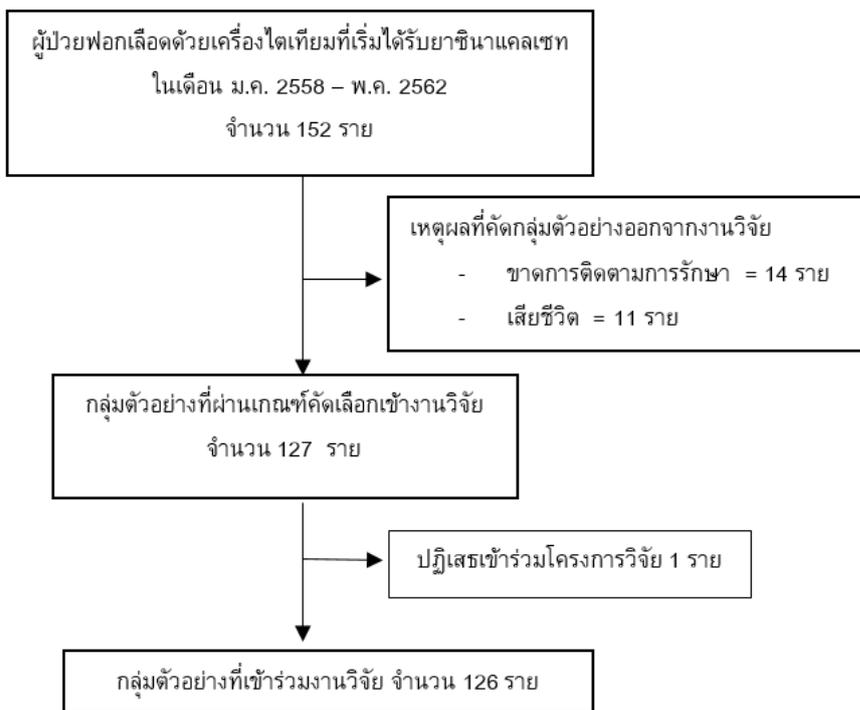
### การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของ  
 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย เก็บรวบรวมจากเวชระเบียนและ  
 ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาล  
 จุฬาลงกรณ์ โดยรวบรวมข้อมูล ณ เวลาก่อนที่ผู้ป่วยจะเริ่ม  
 การรักษาภาวะ SHPT ด้วยยา cinacalcet

### ภาวะพหุสัญญาณของ CASR rs1042636

การศึกษาเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยปริมาณ 5  
 มิลลิลิตรในหลอด EDTA แล้วนำมาสกัดดีเอ็นเอโดยใช้ชุด  
 สกัดดีเอ็นเอสำเร็จรูป QIAamp® DNA Blood Mini Kit  
 (QIAGEN, Germany) และเก็บตัวอย่างดีเอ็นเอที่สกัดได้ที่  
 อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เพื่อนำไปวิเคราะห์ภาวะพหุ  
 สัญญาณของยีน CASR rs1042636 ต่อไป

การวิเคราะห์ภาวะพหุสัญญาณของยีน CASR  
 rs1042636 ใช้วิธี Real-time polymerase chain reaction  
 (RT-PCR) ด้วยเครื่อง Applied Biosystem® Quant Studio  
 5 Real-Time PCR System โดยใช้ TaqMan® genotyping  
 assay CASR rs1042636 PCR mixture ในการทดสอบ



รูปที่ 1. การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย

RT-PCR ประกอบด้วยดีเอ็นเอที่สกัดได้ 4 ไมโครลิตร, TaqMan® genotyping assay 1 ไมโครลิตร, TaqMan® Universal PCR master mix 10 ไมโครลิตร และ Nuclease-free water 5 ไมโครลิตร

กระบวนการสำหรับวิเคราะห์ภาวะพหุสัญญาณ CASR rs1042636 ได้แก่ การแยกสายดีเอ็นเอเกลียวคู่ออกจากกัน (denaturation) ที่อุณหภูมิ 95 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 10 วินาที การจับกันของสายดีเอ็นเอที่เป็นจุดเริ่มต้นของการสังเคราะห์ดีเอ็นเอหรือไพรเมอร์กับดีเอ็นเอแม่แบบ (annealing) ที่อุณหภูมิ 92 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 15 วินาที และการสังเคราะห์ดีเอ็นเอสายใหม่ต่อจากไพรเมอร์ (extension) ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 90 วินาที ทำซ้ำรวม 50 รอบ

**การวิเคราะห์ข้อมูล**

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็นจำนวน (ร้อยละ) ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวแบบปกติแสดงในรูปค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติแสดงในรูปค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) ทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลเชิงปริมาณด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov

การตรวจสอบการกระจายตัวของภาวะพหุสัญญาณของยีน CASR rs1042636 ตามกฎของสมดุลฮาร์ดี-ไวน์

เบิร์ก (Hardy-Weinberg Equilibrium; HWE) (14) โดยกำหนดให้ p และ q เป็นความถี่ของแอลลีล A และ G ตามลำดับ จากสมการคณิตศาสตร์ในการตรวจสอบความถี่ของแอลลีลและความถี่ของจีโนไทป์ในประชากรที่อยู่ในสมดุล HWE คือ  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$  ซึ่งทำนายโอกาสที่จะพบจีโนไทป์ AA คือ  $p^2$  โอกาสที่จะพบจีโนไทป์ AG คือ  $2pq$  และโอกาสที่จะพบจีโนไทป์ GG คือ  $q^2$  เป็นค่าคาดหวัง (expected value) แล้วเปรียบเทียบกับความถี่จีโนไทป์ที่สังเกตได้จริง (observed value) และเปรียบเทียบความแตกต่างของความถี่ของแอลลีลที่พบในประชากรไทยกับเชื้อชาติอื่นด้วยสถิติ Chi-square โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS statistic version 22 กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05

**ผลการวิจัย**

**ข้อมูลทั่วไป**

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเข้าร่วมในการศึกษานี้รวมเป็นจำนวน 126 คน เป็นชาย 60 คน (ร้อยละ 47.6) หญิง 66 คน (ร้อยละ 52.4) มีอายุตั้งแต่ 30.4 ถึง 87.3 ปี ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมานาน 4.0 (พิสัยควอไทล์ 2.4, 5.9) ปี ข้อมูลพื้นฐานต่าง ๆ แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่เข้าร่วมการศึกษา (n=126)<sup>a</sup>

ลักษณะ	
เพศหญิง, จำนวน (ร้อยละ)	66 (52.4)
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	59.1 $\pm$ 13.0
น้ำหนัก (กิโลกรัม), ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	56.3 (49.2, 66.6)
ระยะเวลาในการฟอกเลือด (ปี), ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	4.0 (2.4, 5.9)
โรคประจำตัวอื่น ๆ, จำนวน (ร้อยละ)	
ความดันโลหิตสูง	111 (88.1)
เบาหวาน	47 (37.3)
ไขมันในเลือดสูง	87 (69.0)
ตับอักเสบจากไวรัส	6 (4.8)
มะเร็ง	3 (2.4)
ยาจับฟอสเฟต, จำนวน (ร้อยละ)	
calcium carbonate	34 (27.0)
lanthanum carbonate	55 (43.6)
sevelamer carbonate	29 (23.0)
aluminium hydroxide	4 (3.2)
ไม่ได้รับยาจับฟอสเฟต	4 (3.2)
ยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดี, จำนวน (ร้อยละ)	
alfacalcidol	30 (23.8)
calcitriol	32 (25.4)
ไม่ได้รับยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดี	64 (50.8)

### ภาวะพหุสัณฐาน

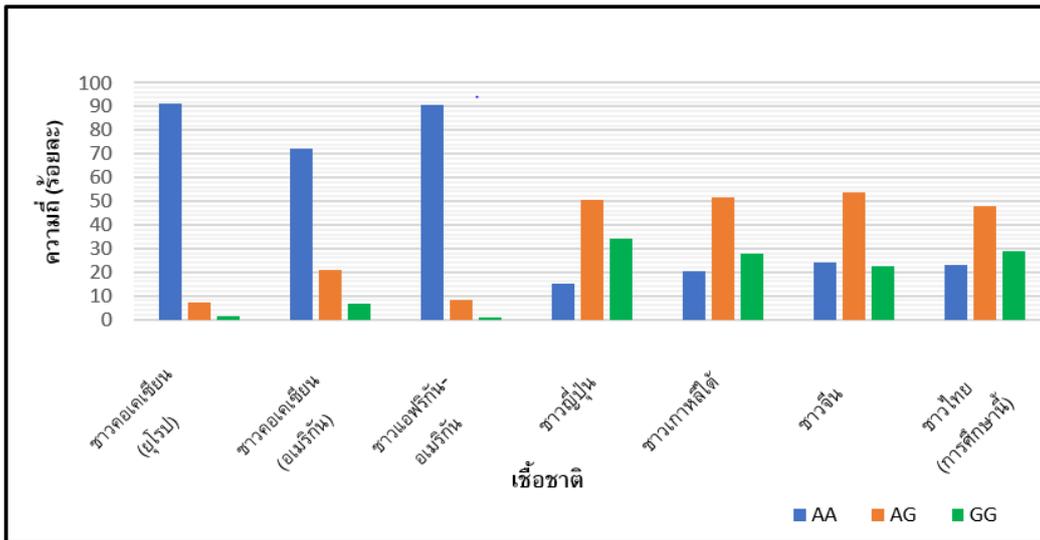
ผลการตรวจภาวะพหุสัณฐานของยีน CASR rs1042636 พบว่ามีจีโนไทป์ 3 ลักษณะได้แก่ AA, AG, และ GG ผู้ป่วย 29 ราย (ร้อยละ 23.0) มีจีโนไทป์ของ CASR rs1042636 แบบ AA อีก 60 ราย (ร้อยละ 47.6) มีจีโนไทป์แบบ AG และ 37 รายที่เหลือ (ร้อยละ 29.4) มีจีโนไทป์แบบ GG เมื่อทดสอบทางสถิติพบว่า การกระจายของจีโนไทป์ที่พบเป็นไปตามกฎ HWE (ตารางที่ 2)

ความชุกของจีโนไทป์ AA, AG และ GG ที่พบในการศึกษานี้ ใกล้เคียงกับผลการศึกษาในประชากรชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ได้แก่ ชาวญี่ปุ่น (13) จีน (17) และเกาหลีใต้ (18) แต่พบว่าแตกต่างกับชาวคอเคเซียนและชาวแอฟริกัน-อเมริกัน ซึ่งพบรายงานความชุกของจีโนไทป์ AA สูงถึงประมาณร้อยละ 91 ในขณะที่พบจีโนไทป์ GG เพียงประมาณร้อยละ 1 และจีโนไทป์ AG ประมาณร้อยละ 8 (รูปที่ 2) ภาพรวมความชุกของจีโนไทป์เปรียบเทียบระหว่าง

ตารางที่ 2. การแสดงออกของยีน CASR rs1042636 (n=126)

จีโนไทป์	ค่าที่สังเกตได้จริงจำนวน (ร้อยละ)	ค่าที่คาดหวังตามกฎ Hardy-Weinberg	
		Equilibrium, จำนวน (ร้อยละ)	P <sup>1</sup>
Arg990Arg (AA)	29 (23.0)	28.0 (22.2)	0.886
Arg990Gly (AG)	60 (47.6)	62.7 (49.8)	
Gly990Gly (GG)	37 (29.4)	35.3 (28.0)	

1: ทดสอบ Hardy-Weinberg Equilibrium โดยใช้สถิติ Chi-square



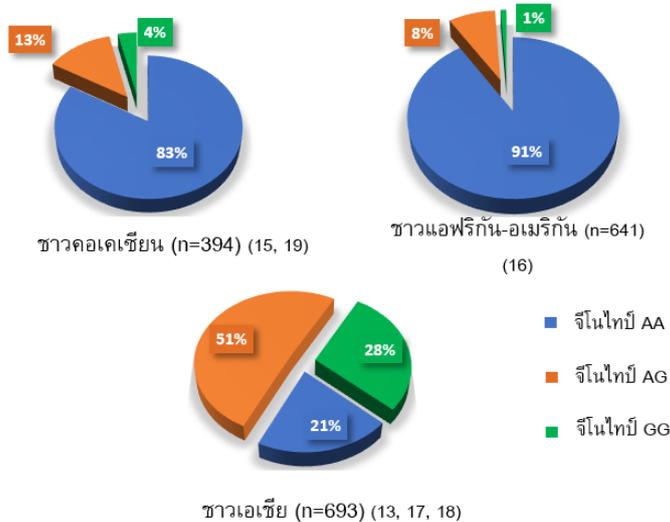
รูปที่ 2. ร้อยละของการแสดงออกจีโนไทป์ของยีน CASR rs1042636 ที่พบในประชากรเชื้อชาติต่าง ๆ (13, 15-19)

ชาวคอเคเซียน ชาวแอฟริกัน-อเมริกัน และชาวเอเชียตั้งรูปที่ 3 ความชุกของแอลลีล A และ แอลลีล G ในการศึกษา (ร้อยละ 46.8 และ 53.2 ตามลำดับ) ใกล้เคียงกับรายงานการศึกษาท่อน้ำในชาวเอเชียตะวันออก ได้แก่ ญี่ปุ่น จีน และเกาหลีใต้ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในชาวคอเคเซียนและชาวแอฟริกัน-อเมริกัน พบว่าความชุกของแอลลีล A และ G มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

การอภิปรายและสรุปผล

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีภาวะ SHPT 126 รายในการวิจัยครั้ง

นี้มีแอลลีล CASR rs1042636 อยู่ในสมดุตามกฎ HWE (P=0.886) ในการศึกษาพบจีโนไทป์ของยีน CASR rs1042636 ได้ 3 ลักษณะคือ AA, AG, และ GG ร้อยละ 23.0, 47.6, และ 29.4 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับความชุกจีโนไทป์ที่พบในประชากรชาวเอเชียอื่น ๆ (13, 17, 18) แต่แตกต่างจากความชุกของจีโนไทป์ในชาวคอเคเซียนและแอฟริกัน-อเมริกัน ในชาวคอเคเซียนและแอฟริกัน-อเมริกันพบจีโนไทป์ AA สูงที่สุดถึง ร้อยละ 80-90 (15, 16, 19) ในขณะที่ชาวเอเชียพบจีโนไทป์ AG สูงที่สุดจำนวนร้อยละ 51 และพบจีโนไทป์ AA เพียงร้อยละ 21 เท่านั้น เมื่อพิจารณาความชุกของแอลลีลในการศึกษาครั้งนี้ พบความชุกของแอลลีล A และ G ร้อยละ 46.8 และ 53.2 ตามลำดับ



รูปที่ 3. ภาพรวมความชุกของจีโนไทป์ของยีน CASR rs1042636 เปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มเชื้อชาติ (13, 15-19)

**ตารางที่ 3.** ความชุกของแอลลีล A และ G ของยีน CASR rs1042636 ในประชากรเชื้อชาติต่าง ๆ

ประชากร	จำนวน (คน)	ความถี่ของแอลลีล (ร้อยละ)		P <sup>1</sup>
		A	G	
ชาวไทย (การศึกษานี้)	126	46.8	53.2	-
ชาวเกาหลีใต้ (18)	68	46.3	53.7	0.850
ชาวจีน (17)	394	47.6	52.4	0.901
ชาวญี่ปุ่น (13)	105	40.5	59.5	0.339
ชาวคอเคเซียน (ยุโรป) (15)	231	95.0	5.0	<0.001
ชาวคอเคเซียน (อเมริกัน) (19)	163	82.7	17.3	<0.001
ชาวแอฟริกัน-อเมริกัน (16)	641	95.0	5.0	<0.001

1: Chi-square test

สอดคล้องกับการศึกษาในกลุ่มประชากรชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่พบความชุกของแอลลีล A และแอลลีล G ในอัตราส่วนที่ใกล้เคียงกัน แต่มีความแตกต่างกับกลุ่มประชากรคอเคเซียนและกลุ่มแอฟริกัน-อเมริกันที่พบความชุกของแอลลีล A สูงถึงร้อยละ 80-90 ส่วนความชุกของแอลลีล G พบเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น

การเกิด SNP ซึ่งเกิดจากความแตกต่างของนิวคลีโอไทด์เพียงตำแหน่งเดียวของยีน CASR rs1042636 ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยน arginine (A) เป็น glycine (G) ที่ตำแหน่ง 990 ซึ่งพบได้มากในกลุ่มประชากรเอเชียนั้น ส่งผลให้ CASR ถูกกระตุ้นได้มากขึ้นและมีความไวต่อการรับรู้ถึงระดับแคลเซียมในร่างกายมากขึ้น (4, 20) จึงอาจเป็นปัจจัยที่อธิบายแนวโน้มของการมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีอะมิโนเป็น arginine (A) สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พบว่าการมีจีโนไทป์ AA ที่ยีน CASR rs1042636 เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดการดำเนินโรคของภาวะ SHPT ที่ไม่ดีโดยประเมินจากระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูงกว่ากลุ่มจีโนไทป์อื่น ๆ (21) นอกจากนี้ การศึกษาในผู้ป่วยภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดปฐมภูมิ (primary hyperparathyroidism) ของประเทศจีนพบว่าผู้ป่วยที่มีแอลลีล A ที่ตำแหน่ง 990 ของยีน CASR rs1042636 มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดปฐมภูมิมากกว่าแอลลีล G (OR= 1.134) (17)

เนื่องจากมีรายงานที่ผู้ป่วยจีโนไทป์ AA มีความเสี่ยงต่อภาวะ SHPT ที่รุนแรงกว่าจีโนไทป์อื่น ๆ (17, 21) ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สะท้อนให้เห็นว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจะเกิดภาวะ SHPT รุนแรงแตกต่างจาก

ชาวผิวขาวและผิวดำอย่างมีนัยสำคัญ หนึ่งปัจจัยนี้ทำให้การตอบสนองต่อยาที่ใช้ควบคุมภาวะ SHPT แตกต่างกันไประหว่างกลุ่มประชากรต่าง ๆ ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อประโยชน์ในการควบคุมภาวะ SHPT ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังต่อไป

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ เป็นการศึกษาเพื่อหาความชุกของยีนเท่านั้น ไม่ได้มีการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกร่วมด้วย ข้อมูลลักษณะจีโนไทป์ของยีน CASR rs1042636 ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมิใช่ประโยชน์ทางคลินิกในการควบคุมภาวะ SHPT หรือไม่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้มีผลการรักษาตามที่คาดหวัง มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และลดค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและประเทศต่อไป

**กิตติกรรมประกาศ**

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย คณาจารย์ แพทย์ เภสัชกร พยาบาล และเจ้าหน้าที่จากคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้ให้ความช่วยเหลือจนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนจาก “ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช”

**เอกสารอ้างอิง**

- Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F253-64.

2. Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med* 1999;106: 238-53.
3. Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42: 35-70.
4. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F485-99.
5. Chattopadhyay N, Mithal A, Brown EM. The calcium-sensing receptor: a window into the physiology and pathophysiology of mineral ion metabolism. *Endocr Rev* 1996; 17: 289-307.
6. Thakker R. Calcium-sensing receptor: Role in health and disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 (Suppl 2): S213-6.
7. Vahe C, Benomar K, Espiard S, Coppin L, Jannin A, Odou M, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 19-27.
8. Conigrave AD. The calcium-sensing receptor and the parathyroid: past, present, future. *Front Physiol* 2016; 7: 563-75
9. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1-201.
10. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145-58.
11. Sutheechai S, Sudchada P. Mineral and bone disorder in chronic kidney disease. *Srinagarind Medical Journal* 2012; 27: 415-23.
12. Yano S, Sugimoto T, Kanzawa M, Tsukamoto T, Hattori T, Hattori S, et al. Association of polymorphic alleles of the calcium-sensing receptor gene with parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients. *Nephron* 2000; 85: 317-23.
13. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Yano S, Kanzawa M, Kobayashi A, et al. Association of polymorphic alleles of the calcium-sensing receptor gene with the clinical severity of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 373-9.
14. Rohlfs RV, Weir BS. Distributions of Hardy-Weinberg equilibrium test statistics. *Genetics* 2008; 180: 609-16.
15. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Filopanti M, Saelli P, Vezzoli G, Arcidiacono T, et al. R990G polymorphism of the calcium-sensing receptor and renal calcium excretion in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 687-92.
16. Schwartz GG, John EM, Rowland G, Ingles SA. Prostate cancer in African-American men and polymorphism in the calcium-sensing receptor. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 994-9.
17. Han G, Wang O, Nie M, Zhu Y, Meng X, Hu Y, et al. Clinical phenotypes of Chinese primary hyperparathyroidism patients are associated with the calcium-sensing receptor gene R990G polymorphism. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 629-38.
18. Jeong S, Kim I-W, Oh K-H, Han N, Joo KW, Kim HJ, et al. Pharmacogenetic analysis of cinacalcet response in secondary hyperparathyroidism patients. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 2211-25.
19. Cole DE, Peltekova VD, Rubin LA, Hawker GA, Vieth R, Liew C, et al. A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor and circulating calcium concentrations. *Lancet* 1999; 353: 112-5.
20. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Biasion R, Coviello D, Syren M, et al. R990G polymorphism of calcium-sensing receptor does produce a gain-of-function and predispose to primary hypercalciuria. *Kidney Int* 2007; 71: 1155-62.
21. Eren P, Turan K, Berber I, Canbakan M, Kara M, Tellioglu G, et al. The clinical significance of parathyroid tissue calcium sensing receptor gene polymorphisms and expression levels in end-stage renal disease patients. *Clin Nephrol* 2009; 72: 114-21